

# Ρευματοειδής αρθρίτιδα



α ασχοληθούμε με τα παρακάτω ερωτήματα που συναντάμε στην αντιμετώπιση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA).

- I. Σχετίζονται οι κυήσεις και ο θηλασμός με τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας;
- II. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών της κύησης στις γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα;
- III. Επηρεάζει η κύηση και η αμέσως μετά τον τοκετό περίοδος την ενεργότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας;

Θα ασχοληθούμε επίσης συνοπτικά με την αιτιοπαθογένεια της συσχέτισης μεταξύ της κύησης και της PA.

## I. Σχετίζονται οι κυήσεις και ο θηλασμός με τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας;

Αναφέρθηκε ότι η πρώιμη εμμηναρχή, η καθυστερημένη εμμηνόπαυση καθώς και η απουσία κυήσεων (ατοκία) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PA<sup>1,2</sup>. Οι Hazes και συν-1990 μελετώντας 135 νεαρής ηλικίας γυναίκες με PA που τις συνέκριναν με 378 μάρτυρες με οστεοαρθρίτιδα ή επώδυνες καταστάσεις των μαλακών μορίων του μυοσκελετικού συστήματος, διαπίστωσαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PA στις γυναίκες που είχαν κυήσεις συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έμειναν ποτέ έγκυες (σχετικός κίνδυνος: Relative Risk-RR=0,49). Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης ότι ο κίνδυνος αυτός ήταν χαμηλότερος όσο μικρότερη ήταν η ηλικία της πρώτης κύησης καθώς και μη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου αυτού με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (ΚΣ), την παρουσία HLA-DR4 (σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PA) και το οικογενειακό ιστορικό PA<sup>3</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει επίσης το γεγονός ότι η περίοδος μετά τον πρώτο τοκετό (περίπου 9 μηνών) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PA<sup>4</sup>. Πιθανόν αυτό να σχετίζεται με την αύξηση των επιπλέον προλα-

κτίνης που παρατηρείται μετά τους πρώτους τοκετούς ή με το θηλασμό ο οποίος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PA και έξαρσης πιθανόν της PA τη μετά τον τοκετό περίοδο<sup>5,6,7,8</sup>.

- Οι Brennan και συν-1994 σε μελέτη 187 γυναικών που εμφάνισαν PA στη διάρκεια του πρώτου έτους από τον τοκετό εξέτασαν το ρόλο του θηλασμού συγκρίνοντάς τες με 149 γυναίκες μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας από το γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό του θηλασμού βρέθηκε υψηλότερο στις γυναίκες με τη PA (81% έναντι 50%, adjusted Odds Ratio: OR= 5,4). Ο κίνδυνος εμφάνισης PA ήταν λιγότερο χαμηλός στο θηλασμό μετά το δεύτερο τοκετό (OR= 2,0) και καθόλου υψηλός μετά τον τρίτο ή τους επόμενους τοκετούς (OR= 0,6). Οι ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος στις γυναίκες με διαβρωτική αρθρική προσβολή καθώς και σε αυτές που ανιχνεύτηκε ρευματοειδής παράγοντας στον ορό τους<sup>6</sup>.
- Οι Barrett και συν-2000 συγκρίνοντας την ενεργότητα της PA στη διάρκεια της κύησης και το πρώτο μετά τον τοκετό εξάμηνο 49 γυναικών με PA που δεν θήλασαν καθόλου με 38 γυναίκες με PA που θήλασαν για πρώτη φορά καθώς και ομάδα 50 παρόμοιων ασθενών που θήλασαν κατά επανάληψη, αναφέρουν ότι ο θηλασμός σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο έξαρσης της PA το πρώτο εξάμηνο μετά τον τοκετό<sup>8</sup>.
- Οι Silman και συν-1992 μελετώντας το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της έναρξης της PA και του πρώτου τοκετού 88 γυναικών με PA που συνέκριναν με 144 μάρτυρες γυναίκες διαπίστωσαν μείωση του κινδύνου έναρξης της νόσου στη διάρκεια της κύησης (adjusted OR= 0,30) αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνουν αυτού το πρώτο τρίμηνο μετά τον τοκετό (OR= 5,6) που επέμενε τους πρώτους 9 μήνες (OR= 2,6). Ο χαμηλός κίνδυνος έναρξης της νόσου στη διάρκεια της κύησης αφορούσε το σύνολο των κυήσεων ενώ η αύξησή του μετά τον τοκετό περισσότερο την πρώτη κύηση<sup>5</sup>.

## II. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών της κύησης στις γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα;

Αναφέρθηκε αυξημένος, συγκριτικά με τις κυήσεις των γυναικών από το γενικό πληθυσμό, κίνδυνος επιπλοκών στην κύηση των γυναικών με PA όπως προεκλαμψία ή υπέρταση της κύησης<sup>9,10</sup> όχι όμως από όλους τους ερευνητές<sup>11,12,13</sup>. Στις ασθενείς με ικανοποιητικά ελεγχόμενη PA η κύηση δε συνοδεύτηκε από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών ή απώλεια εμβρύου συγκριτικά με τον κίνδυνο αυτόν στις κυήσεις των γυναικών του γενικού πληθυ-

σμού<sup>14,15</sup>. Στην περίπτωση όμως της PA σε ενεργό φάση στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης ή/και χορήγησης ΚΣ αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος πρόωρων τοκετών καθώς και γέννησης παιδιών με μικρότερο βάρος συγκριτικά με αυτό που αντιστοιχεί στη διάρκεια της κύησης<sup>16,17</sup>. Αναφέρθηκε επίσης μικρή αύξηση του ποσοστού αυτόματων αποβολών<sup>18,19,11</sup> η οποία σχετίζονταν με την ενεργότητα της PA καθώς και τη χορήγηση ΚΣ στη διάρκεια της κύησης<sup>20</sup>. Πιθανολογήθηκαν μια σειρά μηχανισμοί σχετικά με την δραστικότητα της PA στη διάρκεια της κύησης και το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, όπως:

1. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που σχετίζεται με μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα η οποία ενοχοποιείται και για εμφάνιση υπέρτασης της κύησης<sup>21,22,23</sup>.
2. Στον πλακούντα το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση αδρανοποιεί την κορτιζόλη της μητρικής κυκλοφορίας. Φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα του ενζύμου από τη δράση των προφλεγμονώδων κυτταροκινών που σχετίζονται με τη PA όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor-α TNFa), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β<sup>24</sup>), σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα της μητέρας σχετίζονται με το χαμηλό βάρος γέννησης<sup>25</sup>.

Παραθέτουμε αμέσως παρακάτω τα αποτελέσματα αριθμού προσφάτων μελετών που ασχοληθήκαν με την πιθανή εμφάνιση επιπλοκών της κύησης σε γυναίκες με PA.

- Οι Bowden και συν-2001 σε μελέτη 133 γυναικών με PA ή αδιαφοροποίητη φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα που τις συνέκριναν με 177 παρόμοιας ηλικίας γυναίκες που παρακολούθησαν το τελευταίο διάστημα της κύησης και στη διάρκεια του οκταμήνου μετά τον τοκετό διαπίστωσαν, μετά την εκτίμηση της επίδρασης μιας σειράς επιβαρυντικών της ψυχολογίας παραγόντων, ότι οι πρώτες γέννησαν παιδιά μικρότερου σωματικού βάρους (μέση τιμή  $3,3 \pm 0,5$  kg έναντι  $3,5 \pm 0,4$ , kg,  $p=0,004$ ) ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά σχετικά με την περίμετρο του κεφαλιού τους. Επίσης οι γυναίκες που η αρθρίτιδά τους βρίσκονταν σε ύφεση συγκριτικά με αυτές που εμφάνιζαν ενεργό αρθρίτιδα γέννησαν παιδιά με μεγαλύτερο σωματικό βάρος (μέση τιμή  $3,5 \pm 0,5$  kg έναντι  $3,3 \pm 0,5$  kg,  $p=0,04$ )<sup>17</sup>.
- Οι de Man και συν-2009 μελετώντας αναδρομικά τα δεδομένα 152 εγκύων γυναικών με ικανοποιητικά αντιμετωπιζόμενη PA δε διαπίστωσαν διαφορά σχετικά με το βάρος γέννησης καθώς και το βάρος γέννησης που αντιστοιχούσε στην ηλικία της κύησης συγκριτικά με τα νεογνά από

το γενικό πληθυσμό. Σε στατιστική αξιολόγηση με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση διαπίστωσαν ότι η χορήγηση ΚΣ σχετίζονταν με χαμηλότερο βάρος γέννησης ( $P=0,025$ ) καθώς και με την πιθανότητα πρόωρων τοκετών ( $<37$  εβδομάδων,  $P=0,004$ )<sup>20</sup>.

- Οι Jørgensen και συν-2010 σε μελέτη 7017 γυναικών και 3041 ανδρών με PA που νοσηλεύτηκαν την περίοδο 1977-2004 αναφέρουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της PA σχετίζονταν με το ιστορικό υπερέμεσης ( $RR=1,70$ ) ή υπέρτασης στη διάρκεια της κύησης ( $RR=1,49$ ) καθώς και προεκλαμψίας των μητέρων τους ( $RR=1,42$ ). Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης ότι η ατοκία καθώς και το ιστορικό αποβολών δεν σχετίζονταν με τον κίνδυνο εμφάνισης PA. Συγκριτικά όμως με τις γυναίκες με έναν τοκετό οι γυναίκες με δύο ή τρεις τοκετούς εμφάνιζαν χαμηλότερο τέτοιον κίνδυνο ( $RR=0,84$  και  $0,83$ , αντίστοιχα)<sup>26</sup>.
- Οι Lin και συν-2010 συγκρίνοντας τα δεδομένα 1912 μητέρων με PA με αυτά 9560 μητέρων από το γενικό πληθυσμό αναφέρουν αύξηση σχετικά με τη γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος χαμηλό βάρος γέννησης ως προς την ηλικία της κύησης, την προεκλαμψία και τον τοκετό με καισαρική τομή (adjusted odds ratio 1,47, 1,20, 2,2 και 1,19, αντίστοιχα)<sup>27</sup>.

### **III. Επηρεάζει η κύηση και η αμέσως μετά τον τοκετό περίοδος την εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας;**

Σε ποσοστό περίπου 50%-89% των γυναικών με PA η ενεργότητα της νόσου μειώνεται στη διάρκεια της κύησης<sup>28,29,5,30</sup>. Η βελτίωση αυτή παρατηρείται από το πρώτο τρίμηνο και διαρκεί λίγες εβδομάδες ή μήνες μετά τον τοκετό<sup>31</sup>. Η διάρκεια της PA, η λειτουργική ικανότητα των ασθενών καθώς και η ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα δε φαίνεται να επηρεάζουν την πορεία της νόσου στη διάρκεια της κύησης<sup>31</sup>. Το ποσοστό όμως πλήρους ύφεσης δε φαίνεται να είναι υψηλό. Οι Barrett και συν-1999 μελετώντας προδρομικά 140 εγκύους με PA που παρακολουθήθηκαν από το τελευταίο τρίμηνο της κύησης καθώς τον πρώτο και έκτο μήνα μετά τον τοκετό αναφέρουν πλήρη ύφεση της νόσου σε ποσοστό μόνον 16%<sup>32</sup>.

### **Η δραστηριότητα της PA στην αμέσως μετά τον τοκετό περίοδο**

Στο αμέσως μετά το τοκετό τρίμηνο το 90% των ασθενών περίπου εμφανίζει έξαρση της PA<sup>29</sup>. Οι Camacho και συν-2010 σε 631 γυναίκες με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα με έναρξη πριν την ηλικία των 48 ετών (μέση περίοδος παρακολούθησης 7 έτη) διαπίστωσαν την έναρξη της νόσου την αμέσως μετά τον τοκετό περίοδο σε 72 από αυτές<sup>33</sup>.

## Αιτιοπαθογένεια της σχέσης μεταξύ της κύησης και εξέλιξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Στη συσχέτιση μεταξύ της κύησης και της ενεργότητας της PA πιθανολογήθηκε ο ρόλος μιας σειράς παραγόντων όπως των ορμονών και των προφλεγμονώδων (ενισχύουν δηλαδή τη φλεγμονή) κυτταροκινών, της γαλακτοκτοζυλίωσης της ανοσοσφαιρίνης G καθώς και του μικροχειμερισμού.

1. Η αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων στη διάρκεια της κύησης αυξάνει τη σύνθεση του συμπληρώματος από το ήπαρ, μειώνει τη δραστηριότητα των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων, αυξάνει τα επίπεδα του διαλυτού του υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-a (Tumor Necrosis Factor-a: TNFa) καθώς και τα επίπεδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1, κυτταροκινών με ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και διαιώνιση της φλεγμονώδους διαδικασίας στη PA<sup>34-39</sup>. Τα παραπάνω σχετίζονται με την υποχώρηση της ενεργότητας της PA στη διάρκεια της κύησης. Αναφέρθηκε επίσης ότι τα υψηλά επίπεδα της ιντερλευκίνης-6<sup>40</sup> και των οιστρογόνων<sup>41</sup> καθώς και της προλακτίνης<sup>42</sup> αυξάνουν τη γλυκοζυλίωση της ανοσοσφαιρίνης G (μέσα από την αύξηση της δραστηριότητας γλυκοζυτρανσφερασών και άλλων ισοενζύμων) που όπως θα αναφερθεί παρακάτω σχετίζεται με καταστολή της ενεργότητας της PA.
2. Η γαλακτοκτοζυλίωση της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) σχετίστηκε με μείωση της ενεργότητας της PA στη διάρκεια της κύησης<sup>3-45</sup>. Η μη γαλακτοκτοζυλίωμένη IgG σχετίστηκε με την ευόδωση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Αναφέρθηκε σύνδεση του ρευματοειδούς παράγοντα με το μόριο της<sup>41,46</sup> καθώς και συμμετοχή του στην ενεργοποίηση του συμπλέγματος του συμπληρώματος μέσα από τη σύνδεσή του με τη λεκτίνη που συνδέεται με μαννόζη [mannose-binding lectin (MBL)]<sup>47</sup>. Οι Van de Geijn και συν-2009 μελετώντας 148 ασθενείς εγκύων με PA και 32 στη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό διαπίστωσαν αύξηση των επιπέδων γλυκοζυλίωσης των IgG1 και IgG2, σε ασθενείς και μάρτυρες που στις ασθενείς σχετίζονταν με τη βελτίωση της ενεργότητας της PA στη διάρκεια της κύησης και το μικρότερο κίνδυνο εξάρσεών της στην μετά τον τοκετό χρονική περίοδο<sup>43</sup>. Οι Van de Geijn και συν-2011 σε μελέτη 216 ασθενών με PA και 31 υγιών μαρτύρων που μελέτησαν πριν, στη διάρκεια και μετά την κύηση δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των γονοτύπων της mannose-binding lectin (MBL) και της δραστηριότητας της PA, την εξέλιξη της κύησης καθώς και τη γλυκοζυλίωση της IgG στη διάρκεια της κύησης και στην μετά τον τοκετό περίοδο<sup>48</sup>.